



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Liberté  
Égalité  
Fraternité

INRAE

Oniris  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION



USC1383

## Immuno-Endocrinologie Cellulaire et Moléculaire (IECM)

### Mission et objectifs

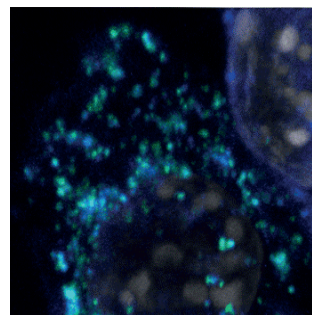
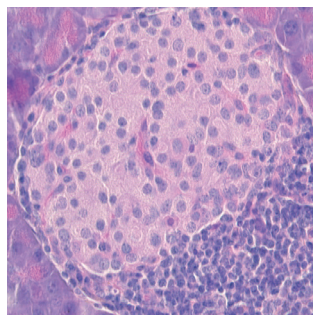
L'unité d'Immuno-Endocrinologie Cellulaire et Moléculaire développe des projets de recherche fondamentale et appliquée, visant à mieux comprendre (i) les interactions entre les systèmes immunitaire et neuroendocrinien, et (ii) les conséquences de leurs dérégulations pour l'homme (diabète de type 1) et l'animal (en particulier le porc), dans une approche intégrative «One Health, One Medicine». En réponse à des facteurs de stress (social, nutritionnel, infectieux...), l'organisme active différentes voies neuroendocriniennes qui permettent le retour à l'homéostasie. Les médiateurs libérés peuvent également avoir un impact sur l'immunité ainsi que sur le métabolisme énergétique. Le contrôle du métabolisme énergétique est crucial pour les réponses anti-infectieuses et repose notamment sur l'activation du pancréas endocrine, en particulier des cellules  $\beta$  productrices d'insuline. Dans ce contexte, notre unité s'intéresse au métabolisme de la cellule  $\beta$  pancréatique et à l'adaptation aux réponses de stress à travers l'étude de deux situations emblématiques : le diabète de type 1, maladie auto-immune associée à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , et le sevrage, phase cruciale pour le développement et la maturation des cellules  $\beta$ . Les retombées de ces recherches sont déterminantes en santé humaine et en santé animale. Elles intègrent l'identification de biomarqueurs originaux (microARNs, vésicules extracellulaires) et le développement d'approches thérapeutiques innovantes (vésicules extracellulaires, xénothérapie et pancréas bio-artificiel).

### Direction

Julie Hervé, directrice  
Blandine Lieubeau, directrice  
adjointe

### Quelques chiffres

- 7 chercheurs et enseignants-chercheurs
- 3 ingénieurs
- 7 techniciens et administratifs
- 4 doctorants
- 1 animalerie rongeurs A1 et A2
- 1 plateforme d'Immunomonitoring



Photos ©INRAE

### Compétences et expertises

L'unité IECM réunit biologistes, ingénieurs, pharmacien et vétérinaires autour de compétences en immunologie, métabolisme, biotechnologie et biologie cellulaire, moléculaire et intégrative. Cette pluridisciplinarité favorise la valorisation par des publications de haut niveau, des brevets, le transfert de nouveaux concepts précliniques vers la recherche clinique en santé animale et humaine et la valorisation industrielle (Xenothera).



Centre  
Pays de la Loire



Oniris Atlanpole-Chantrerie /  
CS 40706 F - 44307 Nantes Cedex 3  
Tél. : +33 (0)2 40 68 77 17  
julie.herve@oniris-nantes.fr  
www.oniris-nantes.fr/  
la-rechercheiecm-usc-1383oniris/  
Version 2022



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Liberté  
Égalité  
Fraternité

INRAE

Oniris  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGRICULTURE ET DE D'ALIMENTATION



USC1383

## Recherches

Les recherches développées dans l'unité s'articulent autour de deux axes: (1) l'étude du développement, de la maturation et de la fonction  $\beta$  pancréatique autour du sevrage, et (2) le développement de biothérapies innovantes utilisant les vésicules extracellulaires dérivées de cellules  $\beta$  pancréatiques.

La période du sevrage est une phase clé pour le développement du pancréas endocrine avec notamment la transition alimentaire. Face à une demande accrue en insuline, cette période s'accompagne de la maturation des cellules  $\beta$  pancréatiques associée à une forte prolifération et à une augmentation de leur potentiel insulino-sécréteur. Cette phase de transition nécessite que la cellule  $\beta$  intègre de nombreux signaux, y compris ceux transmis en cas d'exposition de l'organisme à différents challenges. En effet, lorsque l'homéostasie est menacée, l'organisme s'adapte en mettant en place des réponses de stress.

En élevage de porcs charcutiers en particulier, le sevrage est une période critique pour les porcelets qui sont exposés à de multiples sources de stress (séparation avec leur mère, mélange avec des congénères non familiers, changement d'environnement...). Le succès de cette étape repose sur la bonne capacité d'adaptation des individus, au risque de voir apparaître des troubles de santé compromettant la croissance et le bien-être des animaux. En parallèle, la réduction des autres facteurs de stress en élevage limite ce risque. Dans ce contexte, nous travaillons notamment à caractériser les effets de conduites de sevrage innovantes sur la santé et le bien-être des porcs tout au long de leur vie.

En parallèle, nos études sur les effets des réponses de stress sur la maturation et la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques visent des applications en santé porcine mais aussi pour les patients diabétiques. Par exemple, notre unité développe des stratégies de xénogreffe d'îlots pancréatiques issus de porcelets non-sevrés et embarqués dans un pancréas bio-artificiel pour le traitement des patients insulino-dépendants.

Actuellement, un consensus se dessine pour développer des thérapies combinées pour le diabète de type 1, visant la reprogrammation de l'auto-immunité vers un état de tolérance, le maintien de la fonction  $\beta$  pancréatique et la prévention de certains mécanismes pathogènes. Dans ce contexte, les vésicules extracellulaires, en particulier de petite taille (ou sEV, de 50 à 130 nm de diamètre), apparaissent comme des candidats thérapeutiques très prometteurs.

En effet, la captation, par les cellules, de sEV de multiples origines instruit en permanence le système immunitaire permettant de tolérer activement le soi et même certaines entités étrangères telles que les fœtus et la flore commensale. Les sEV provenant de cellules  $\beta$  pancréatiques saines pourraient alors constituer une opportunité préventive et thérapeutique décisive pour le diabète de type 1. Tirant profit de nos compétences et équipements en bioproduction et vésicules extracellulaires, nous développons actuellement des stratégies de production de sEV de cellules  $\beta$  pancréatiques saines à grande échelle en parallèle de l'évaluation *in vitro* et *in vivo* de leur potentiel immunomodulateur.

## Collaborations

Régionales : CRTI, Inserm U1064 ; RMeS, CNRS/Inserm U1229 ; GEPEA, UMR CNRS 6144 ; BioEpar, INRAE UMR 1300 ; Laberca, INRAE UMR 1329 ; PanTher, INRAE UMR 703.

Nationales : Inserm U1151, Institut Necker Enfants Malades (Paris) ; IGDR, UMR CNRS 6290 (Rennes) ; LRGP, UMR CNRS 7274 (Nancy) ; CEED, EA 7294 (Strasbourg) ; GenPhySe, INRAE UMR 1388 (Castanet-Tolosan) ; Pegase, INRAE UMR 1348 (St Gilles) ; GenESI, INRAE UE 1372 (St Pierre d'Amily).

Internationales : C. Galli (Avantea, Cremona, Italie) ; E. Cozzi (Academic Hospital, Padova, Italie) ; N. Young (University of Ohio, USA).

## Enseignement

Les enseignants-chercheurs et chercheurs de l'unité IECM organisent et assurent la formation initiale des vétérinaires et des ingénieurs d'Oniris en Physiologie, Physiopathologie et Biotechnologies. Ils sont impliqués également dans l'organisation de parcours de Master II de l'Université de Nantes: « Biologie, Biotechnologie et Recherche Thérapeutique » (co-accrédité par Oniris ; responsabilité d'UE et jury), « Biothérapies, Médecines et Thérapie Innovantes » (responsabilité d'UE) et « Bioproduction en santé » (responsabilité du parcours, ouverture en 2022) ainsi que dans la commission internationale de l'École Doctorale Biologie-Santé Nantes-Angers (anciennement de l'Université Bretagne Loire).



Centre  
Pays de la Loire



[www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/](http://www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/)



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Liberté  
Égalité  
Fraternité

INRAE

Oniris  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGRICULTURE ET DE D'ALIMENTATION



USC1383

## Dispositifs d'expérimentation

L'Unité IECM a participé à la création du Centre de Recherche et d'Investigation Préclinique d'Oniris (CRIP) et s'investit au travers de deux plateformes :

- L'animalerie Rongeurs A1 et A2 :  
Avec une capacité d'accueil de 1000 rongeurs, l'animalerie de 350m<sup>2</sup> comprend plusieurs zones d'hébergement permettant d'accueillir des animaux EOPS, A1 et A2. Elle dispose également de 2 pièces d'expérimentation équipées pour la chirurgie des rongeurs.
- La plateforme d'immunomonitoring :  
Grâce à différents outils (cytomètre de flux, ELISPOT...), elle offre la possibilité d'analyser les réponses immunitaires chez l'Homme et l'animal dans le cadre de collaborations ou de prestations de service à destination des laboratoires académiques et des structures privées. La plateforme est également équipée d'un qNano (IZON), instrument basé sur la technologie « Tunable Resistive Pulse Sensing » qui permet, en utilisant des nanopores de différentes tailles, de mesurer la taille de nanoparticules et de les quantifier. Cet outil est notamment adapté pour la caractérisation des sous-populations de vésicules extracellulaires.

L'unité est aussi responsable de la Halle des biotechnologies d'Oniris, ce qui lui permet de mobiliser du matériel spécialisé en bioproduction, tels différents types de bioréacteurs essentiels au développement de produits cellulaires et acellulaires de thérapie innovante.

## Sélection de résultats marquants (des 5 dernière années)

### • Transplantation d'îlots pancréatiques porcins : développement d'un porc humanisé

Contexte : dans le cadre de la thérapie du diabète de type 1 et face au manque de donneurs, la transplantation d'îlots pancréatiques porcins (xéno-transplantation) est une alternative prometteuse à l'allo-transplantation. Cependant, les glycosylations des protéines porcines représentent un obstacle majeur du fait de la présence, chez l'Homme, d'anticorps naturels reconnaissant ces glycosylations, en particulier les deux glyco-antigènes,  $\alpha$ -(1,3)-galactose et l'acide N-glycolylneuraminique.

Résultat : en collaboration avec le CRTI (Nantes) et Avantea (Italie), nous avons développé un porc humanisé, double KO dépourvu en ces 2 types de glycosylation. Chez ces animaux, le pancréas est normal et le contrôle de l'homéostasie glucidique est fonctionnel.

Impact : ces travaux ouvrent la voie à l'utilisation du porc double KO comme donneur d'organe dans le cadre de la xéno-transplantation en particulier dans le pancréas bio-artificiel.

DOI : [10.2337/db16-1060](https://doi.org/10.2337/db16-1060), [10.3389/fimmu.2020.00622](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00622), [10.1073/pnas.1915658117](https://doi.org/10.1073/pnas.1915658117)

Contact : [jean-marie.bach@oniris-nantes.fr](mailto:jean-marie.bach@oniris-nantes.fr)

### • Développement d'un prototype de pancréas bio-artificiel greffé en sous-cutané

Contexte : après transplantation, la viabilité et la fonctionnalité des îlots pancréatiques dépendent notamment de leur protection vis-à-vis du système immunitaire du receveur et d'un apport adéquat en oxygène (O<sub>2</sub>).

Résultat : en collaboration avec les unités CRTI et RMeS (Nantes), LRGP (Nancy), Avantea (Italie), IECM a développé un prototype original et innovant de pancréas bio-artificiel greffé en sous-cutané, embarquant à très haute densité des îlots pancréatiques dans un hydrogel les protégeant de l'immunité, et optimisé en apport et transfert d'oxygène garantissant une survie fonctionnelle des îlots. Ce pancréas bio-artificiel peut intégrer des îlots humains ou porcins n'exprimant pas les deux principaux xéno-antigènes responsables d'un rejet (hyper-) aigu immun [ $\alpha$ -(1,3)-galactose et acide N-glycolylneuraminique]. Sa validation préclinique *in vivo* et le développement d'une version 'injectable' ouvriront des perspectives clés pour l'Homme.

Impact : la stratégie développée pourrait bénéficier aux patients diabétiques et à d'autres applications nécessitant un apport optimal en O<sub>2</sub>.

DOI : [10.1002/bit.26913](https://doi.org/10.1002/bit.26913), [10.3389/fimmu.2020.00622](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00622), [10.1073/pnas.1915658117](https://doi.org/10.1073/pnas.1915658117), [10.2337/db16-1060](https://doi.org/10.2337/db16-1060), [10.1002/1097-4644.14112](https://doi.org/10.1002/1097-4644.14112)

Contact : [mathilde.mosser@oniris-nantes.fr](mailto:mathilde.mosser@oniris-nantes.fr)



Centre  
Pays de la Loire



[www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/](http://www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/)



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Liberté  
Égalité  
Fraternité

INRAE

Oniris  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGRICULTURE ET DE ALIMENTATION

## Sélection de résultats marquants (des 5 dernières années)

### • Effets des vésicules extracellulaires issues de cellules $\beta$ pancréatiques stressées sur les réponses immunitaires

**Contexte** : les vésicules extracellulaires (EV) sont des acteurs clés de la communication intercellulaire. Dans le contexte du diabète de type 1, il a été montré que les EV provenant de cellules  $\beta$  stressées pouvaient favoriser l'auto-immunité. Nous avons étudié le phénotype et le potentiel immunomodulateur des différents types d'EV (corps apoptotiques, microvésicules et sEV) provenant de cellules  $\beta$  exposées à divers facteurs de stress.

**Résultat** : l'exposition des cellules  $\beta$  pancréatiques à un stress hypoxique, génotoxique ou inflammatoire modifie leur profil de sécrétion de vésicules extracellulaires avec pour conséquence des changements dans les réponses immunitaires induites.

**Impact** : les EV de cellules  $\beta$  stressées sont capables de véhiculer des signaux pro-inflammatoires qui participent à l'exacerbation des réponses immunitaires avec des effets potentiellement délétères dans le cadre des maladies auto-immunes.

DOI : [10.3389/fimmu.2020.01814](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01814), [10.3389/fgene.2020.578335](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.578335)

Contact : [steffi.bosch@oniris-nantes.fr](mailto:steffi.bosch@oniris-nantes.fr)



USC1383

### • Effet délétère d'un stress adrénérgique sur les fonctions des macrophages de porc

**Contexte** : chez les mammifères, les macrophages appartiennent à la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Stimulés par des motifs microbiens, ils sont capables d'éliminer les pathogènes et de recruter au site infectieux les autres acteurs de l'immunité. Comprendre comment les facteurs de stress impactent leurs fonctions permettra d'améliorer la santé et le bien-être des porcs en élevage.

**Résultat** : les macrophages expriment des récepteurs spécifiques aux catécholamines (adrénaline et noradrénaline) secrétées lors d'un stress. Nous montrons que l'adrénaline induit, via son récepteur  $\beta_2$ , une baisse de la capacité des macrophages à sécréter un médiateur clé de l'inflammation, le TNF $\alpha$ , en réponse à une stimulation bactérienne. Si la stimulation  $\beta_2$ -adrénérgique n'affecte pas la capacité des macrophages à phagocyter et à neutraliser directement une bactérie, il prévient l'acquisition d'un phénotype M1 pro-inflammatoire par les macrophages, sans favoriser une polarisation de type M2, contrairement aux données obtenues chez la souris.

**Impact** : ce résultat est déterminant en santé porcine car il montre qu'un stress adrénérgique limite la capacité des macrophages à attirer au site infectieux les autres acteurs cellulaires de l'immunité. Considérant que les macrophages porcins constituent un meilleur modèle que ceux de la souris pour prédire le comportement des macrophages humains, de tels effets des catécholamines sur l'immunité innée pourraient également exister chez l'Homme.

DOI : [10.1016/j.dci.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.06.007)

Contact : [blandine.lieubeau@oniris-nantes.fr](mailto:blandine.lieubeau@oniris-nantes.fr)

### • Impact d'une pratique d'élevage stressante sur la réponse anti-infectieuse chez le porc

**Contexte** : en élevage intensif, les porcs sont régulièrement exposés à différentes sources de stress. Par exemple, le mélange avec des congénères non familiers est une pratique courante dont nous avons souhaité décrire les conséquences à court terme sur l'immunité.

**Résultat** : nous avons montré qu'une heure de contact avec des congénères non familiers induit chez le porc âgé de 6 semaines une augmentation des taux de cortisol et de catécholamines circulants. Ce stress aigu entraîne une forte mobilisation des leucocytes dans le courant circulatoire (granulocytes, monocytes et lymphocytes CD8 $\alpha^+$ ). Malgré la monocytose, les fonctions monocytaires (capacité de phagocytose et de sécrétion de cytokines en réponse à un ligand bactérien) sont diminuées.

**Impact** : chez le porc, les réponses de stress pourraient induire une baisse d'efficacité de la réponse anti-infectieuse, ce qui pourrait expliquer par exemple l'augmentation de la survenue des troubles gastro-intestinaux au sevrage.

DOI : [10.1016/j.physbeh.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.012)

Contact : [julie.herve@oniris-nantes.fr](mailto:julie.herve@oniris-nantes.fr)



Centre  
Pays de la Loire



[www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/](http://www.oniris-nantes.fr/la-recherche/iecm-usc-1383oniris/)